

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

02.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日  
Date of Application:

2002年 4月 2日

REC'D 05 JUN 2003

出願番号  
Application Number:

特願2002-100158

WIPO PCT

[ST.10/C]:

[JP2002-100158]

出願人  
Applicant(s):

中外製薬株式会社

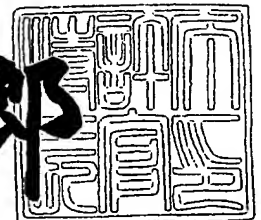
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17(1)(a) OR (b)

2003年 5月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3035763

【書類名】 特許願

【整理番号】 020563

【提出日】 平成14年 4月 2日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C  
A61K

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 名淵 義明

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 荒谷 弘

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 川田 雪

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 森川 一実

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 神辺 義剛

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 大竹 義仁

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2  
06 区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0107764

【プルーフの要否】 要

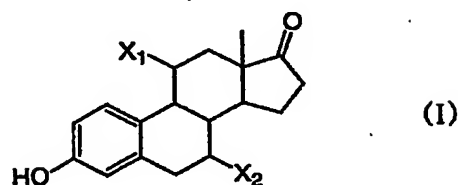
【書類名】 明細書

【発明の名称】 エストロン誘導体およびその製造方法

【特許請求の範囲】

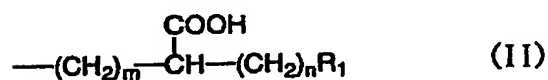
【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



(式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して水素原子または式 (II)

【化 2】



で表される基を表し、

$R_1$  は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を表し、

$m$  は 2～14 の整数を示し、

$n$  は 2～7 の整数を示し、

ただし、 $X_1$  および  $X_2$  は同時に水素原子であることはない。) )

で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル。

【請求項 2】  $m$  が 4～10 の整数であり、 $n$  が 2～6 の整数である請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル。

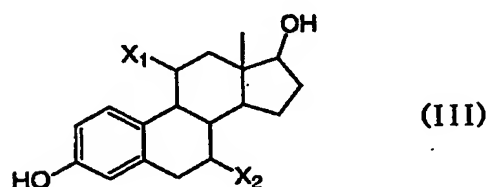
【請求項 3】  $m$  が 8 であり、 $n$  が 3 である請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル。

【請求項 4】 請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステル、を有効成分として含有する医薬。

【請求項5】請求項1～3いずれか1項記載の化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを有効成分として含有する乳がん治療剤。

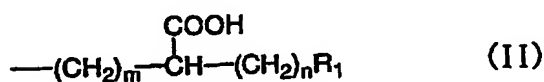
【請求項6】式 (III)

【化3】



(式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して水素原子または式 (II)

【化4】



で表される基を示し、

$R_1$ は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を示し、

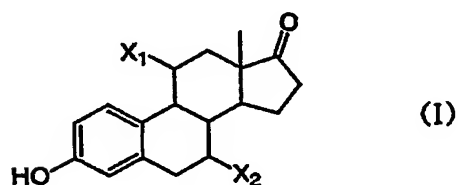
$m$ は2～14の整数を示し、

$n$ は2～7の整数を示し、

ただし、 $X_1$ および $X_2$ は同時に水素原子であることはない。)

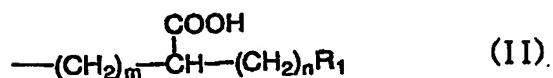
で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを酸化する工程を含む、式 (I)

【化5】



(式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して水素原子または式 (II)

【化6】



で表される基を示し、

$R_1$ は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を示し、

$m$ は2～14の整数を示し、

$n$ は2～7の整数を示し、

ただし、 $X_1$ および $X_2$ は同時に水素原子であることはない。）

で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを製造する方法。

【請求項7】酸化反応をOppenauer酸化によって行うことを特徴とする請求項6記載の製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なエストロン誘導体、その製造方法および該誘導体を含む医薬に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

ステロイドホルモンであるエストロゲンは生殖系、脂質代謝系、血管系、骨代謝系、中枢神経系、免疫系に多岐にわたる生理作用を及ぼすととともに、乳ガン、あるいは子宮ガンとの関連が示唆されている。

乳ガンとエストロゲンとの関連は古くから注目されており、乳ガンの治療薬として多くのエストロゲンアンタゴニストが開発されてきた。こうした観点から開発されたタモキシフェンは、化学療法剤に比べ安全性に優れていることから、エストロゲン依存性乳ガンに対する中心的な薬剤として全世界で使用されている。しかしながら、タモキシフェンは部分アゴニスト作用を有しており、これに起因する子宮ガンの発症が懸念されている。

エストロゲンが結合するエストロゲンレセプター（ER）には二ヶ所の転写活性化機能部位が存在し、それぞれAF1、AF2と呼ばれている。AF1の転写促進機能は構成的であるのに対し、AF2の機能はリガンドの結合により誘導される。ここで、タモキシフェンが抑制できる機能はAF2のみであり、エストロゲン非存在下にも

機能しうるAF1の機能は抑制できず、これが部分アゴニスト作用の主原因と考えられている。

一方、タモキシフェンの後継品として、ERからのすべての転写活性を遮断するエストロゲン純アンタゴニストとしてFaslodex (Cancer Res., 51: 3867-3873, 1991. 等)、ZM189154 (J. Endocrinology, 141, 335-341, 1994.)、チオクロマン誘導体等 (W098/25916 号公報) が報告されている。

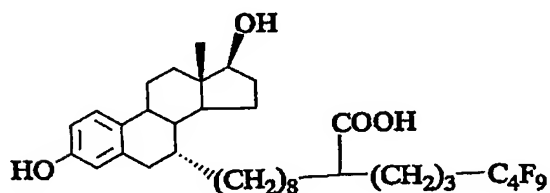
これらはAF2のみならず、AF1の機能をも阻害するエストロゲン純アンタゴニストである可能性があることから、従来のタモキシフェンやその誘導体とは一線を画す乳癌治療薬として期待されている。これらのエストロゲン純アンタゴニストは、静脈内投与あるいは皮下投与した場合にはかなりの治療効果が期待されるものの、経口投与では腸管からの吸収性および代謝安定性に課題があり、治療効果が大きく減弱する可能性がある。

経口投与可能なエストロゲン純アンタゴニストとしては、W099/65893 号公報、W001/42233 号公報、W001/42234 号公報、W001/42235 号公報、W001/42236 号公報、W001/42237 号公報、W001/42186 号公報に記載されたステロイド誘導体、クロマン誘導体、チオクロマン誘導体が知られている。

W001/42186 号公報には、下記式で示されるエストラジオール誘導体などがマウスに対する経口投与によりアンチエストロゲン活性を示すことが記載されている。しかしながら、これらの化合物は経口投与時の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の値が小さいという性質を有するので、経口投与で十分に強い効果を示す薬物を開発するためには、この点に更なる改良の余地があった。

【0003】

【化7】



【0004】

【発明が解決しようとする課題】



本発明は、経口投与時のバイオアベイラビリティが高い化合物を提供することを目的とする。

【0005】

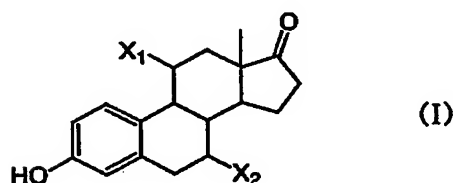
【課題を解決する手段】

本発明者らは、上記の従来技術の有する課題に鑑み鋭意研究を重ねた結果、式 (I) で表されるエストロン誘導体が、経口投与時に高いバイオアベイラビリティを示すことを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、式 (I)

【0006】

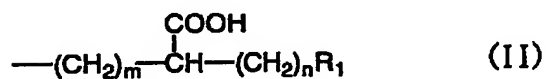
【化8】



(式中、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して水素原子または式 (II))

【0007】

【化9】



で表される基を示し、

$R_1$  は炭素数 1～7 の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を示し、

$m$  は 2～14 の整数を示し、

$n$  は 2～7 の整数を示す。

ただし、 $X_1$  および  $X_2$  は同時に水素原子であることはない。) )

で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを提供する。

また、本発明は、式 (I) で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを有効成分として含有する医薬を提供する。

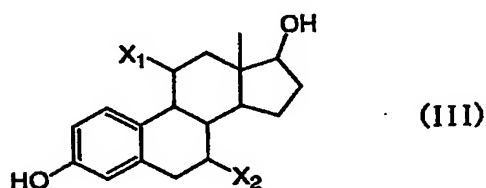
【0008】

さらに、本発明は、式（I）で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを有効成分として含有する乳がん治療剤を提供する。

加えて、本発明は、式（II）

【0009】

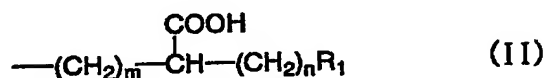
【化10】



（式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して水素原子または式（I）

【0010】

【化11】



で表される基を示し、

$R_1$ は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲンアルキル基を示し、

$m$ は2～14の整数を示し、

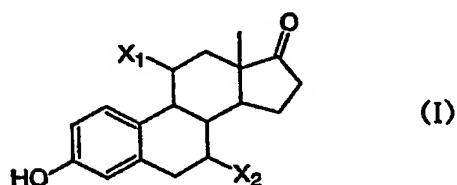
$n$ は2～7の整数を示す。

ただし、 $X_1$ および $X_2$ は同時に水素原子であることはない。）

で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを酸化する工程を含む、式（I）

【0011】

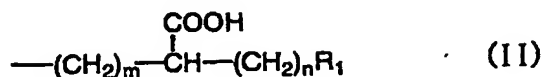
【化12】



(式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して水素原子または式 (I I)

【0012】

【化13】



で表される基を示し、

$R_1$ は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基を示し、

$m$ は2～14の整数を示し、

$n$ は2～7の整数を示す。

ただし、 $X_1$ および $X_2$ は同時に水素原子であることはない。)

で示される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを製造する方法を提供する。

【0013】

【発明の実施の態様】

$R_1$ における炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、特にフッ素が好ましい。ハロゲン原子の数としては1以上であればよい。2以上のハロゲン原子を有している場合には、それらが同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましく、パーハロゲノアルキルであることが好ましい。

【0014】

$R_1$ における炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、さらに炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、すなわちメチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル基が好ましく、特に、 $n$ -ブチル基が好ましい。本発明における炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピ

ル、2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピルなどがあげられる。

#### 【0015】

$R_1$ における炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲノアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のパーハロゲノアルキル基が好ましく、さらに炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のパーフルオロアルキル基が好ましく、具体例としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロ-n-プロピル、ヘプタフルオロ-i-プロピル、ノナフルオロ-n-ブチル、ノナフルオロ-i-ブチル、ノナフルオロ-sec-ブチル、ノナフルオロ-tert-ブチル、ウンデカフルオロ-n-ペンチル、オクタフルオロ-1-トリフルオロメチル-ブチル、オクタフルオロ-2-トリフルオロメチル-ブチル、オクタフルオロ-3-トリフルオロメチル-ブチル、ペンタフルオロ-1, 1-ビス-トリフルオロメチル-プロピル、ペンタフルオロ-1, 2-ビス-トリフルオロメチル-プロピル、ペンタフルオロ-2, 2-ビス-トリフルオロメチル-プロピル、ヘキサフルオロ-1-ペンタフルオロエチルプロピルなどが挙げられるが、特にノナフルオロ-n-ブチル基が好ましい。

#### 【0016】

mとしては、4～10の整数が好ましく、さらに8が好ましい。

nとしては、2～6の整数が好ましく、さらに3が好ましい。

本発明化合物には立体異性体が存在するが、それぞれの立体異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。本発明における立体異性体は幾何異性体、光学異性体及びジアステレオ異性体を包含する。式(I)で示されるステロイド母核の不斉点については、式(II)で示される基が7 $\alpha$ -位または11 $\beta$ -位で結合していることが特に好ましい。また、式(II)で示される基におけるカルボン酸、またはカルボン酸塩もしくはカルボン酸エステルの結合する炭素について、RまたはS配置である化合物はいずれも好ましい。

#### 【0017】

本発明の化合物は水和物として得ることもできる。

また、本発明化合物の立体異性体を単一に得る方法としては、立体異性体の混合物をキラルカラムを用いて分割する方法があげられる。キラルカラムを用いる

方法は、例えば、CHIRALPAK-OT (+), OP (+), AD, CHIRALCEL-OA, OB, OJ, OK, OC, OD, OF, OG等（商品名：ダイセル社製）を用いて行なわれる。さらに、単一の立体異性体を出発物質として用いることにより、対応する本発明の化合物の単一の立体異性体を得ることができる。

#### 【0018】

本発明の化合物は塩として得ることもでき、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩、セリウム、サマリウムなどの希土類金属、その他、亜鉛、スズなどの金属塩があげられる。本発明における塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩があげられる。

#### 【0019】

本発明の化合物はエステルとして得ることもできる。エステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエステル、*t*-ブチルエステルなどの低級アルキルエステル、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、テトラヒドロピラニルエステル、メトキシエトキシメチルエステル、ベンジルオキシメチルエステル、フェナシルエステル、ジアシルメチルエステル、フラルイミドメチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステル、2-クロロエチルエステル、2-(トリメチルシリル)エチルエステル、2-メチルチオエチルエステル、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルエステルなどの置換低級アルキルエステル、ベンジルエステル、ジフェニルメチルエステル、トリフェニルメチルエステル、*p*-ニトロベンジルエステル、*p*-メトキシベンジルエステル、2-(9, 10-ジオキソ)アンスリルメチルエステルなどの置換ベンジルエステルおよびトリメチルシリルエステル、*t*-ブチルジメチルシリルエステル、フェニルジメチルシリルエステルなどのシリルエステルなどがあげられる。

#### 【0020】

本発明に包含される化合物は、1種もしくはそれ以上の薬学的に許容し得る希釈剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定剤等を

含む薬学的組成物として、目的とする投与経路に応じ、適当な任意の形態にして投与することができる。投与経路は非経口的経路であっても経口的経路であってもよい。

#### 【0021】

本発明化合物の投与量は、患者の体型、年齢、体調、疾患の度合い、発症後の経過時間等により、適宜選択することができるが、著しく優れた経口活性が期待できるので、例えば、経口投与の場合には、一般に0.1～500mg/day/personの用量で使用され、非経口投与（静注、筋注、皮下注）の場合には、一般に0.1～1000mg/day/personから0.1～1000mg/month/personの用量で使用される。

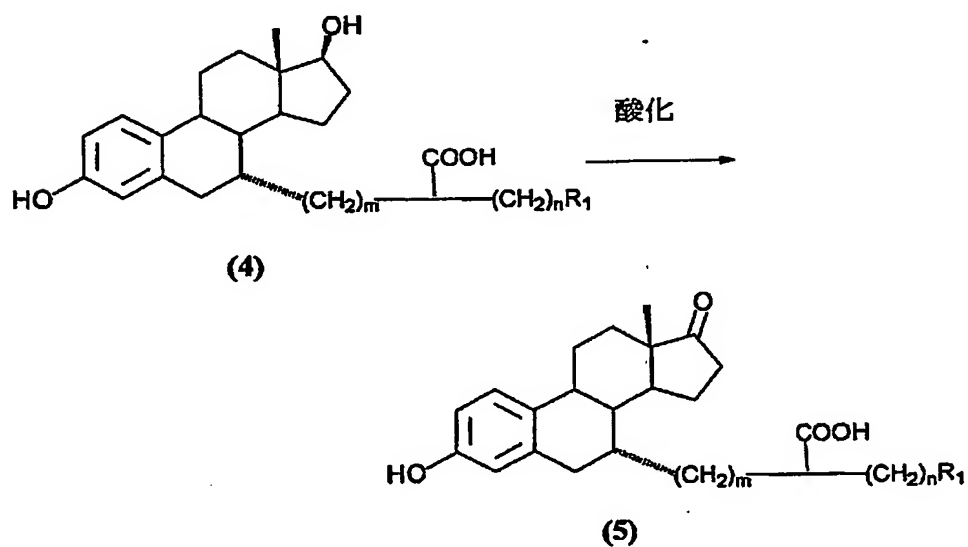
#### 【0022】

式（I）で示される化合物は、下記反応図式AおよびBのいずれかに図示されている方法によって製造することができる。なお、反応図式AおよびBにおいて、 $n$ 、 $m$ 、 $R_1$ は、式（II）に定義したとおりである。

#### 反応図式A（方法A）

#### 【0023】

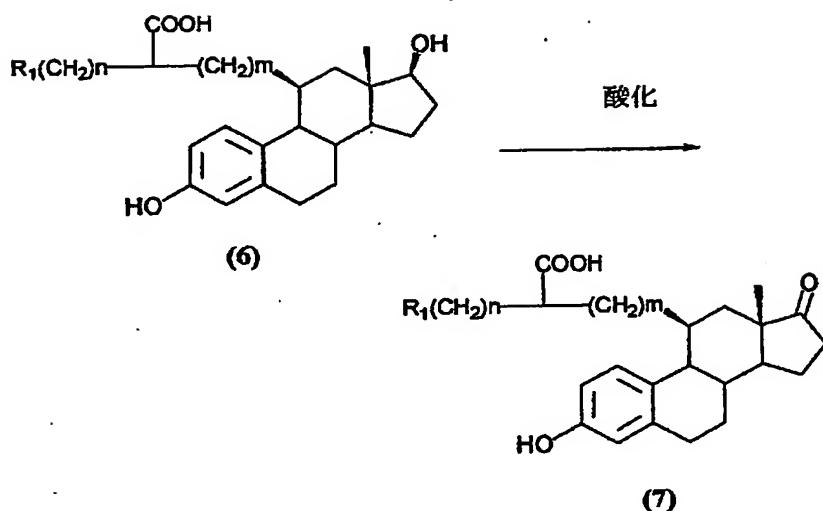
#### 【化14】



#### 反応図式B（方法B）

#### 【0024】

## 【化15】



## (方法A)

式(5)によって表される化合物は以下の方法で合成することができる。式(4)によって表される化合物を出発物質としOppenauer酸化、Jones' 酸化、PCC酸化、Swern酸化、あるいはルテニウム酸化(TPAP等)などで17位の水酸基を酸化することで式(5)によって表される化合物を合成することができる。

## 【0025】

酸化をOppenauer酸化で行う場合、Oppenauer酸化に通常用いられる金属試薬および酸化剤存在下で反応を行えばよく、ここで用いられる金属試薬としては、例えばアルミニウムアルコキシド( $Al(OR)_3$ )、ジルコニウムアルコキシド( $Zr(OR)_4$ )、またはルテニウム試薬類などがあげられる。アルミニウムアルコキシドとしては、アルミニウムトリイソプロポキシド、アルミニウムトリtert-ブトキシド、アルミニウムトリフェノキシド、アルミニウムトリエトキシドなどが好ましく、さらにはアルミニウムトリイソプロポキシド、アルミニウムトリtert-ブトキシドが好ましい。ジルコニウムアルコキシドとしては、ジルコニウムエトキシド、ジルコニウムプロポキシド、ジルコニウムイソプロポキシド、ジルコニウムtert-ブトキシドが好ましく、さらにはジルコニウムtert-ブトキシドが好ましい。ルテニウム試薬としては、通常市販されているルテニウム試薬が好ましく、ルテニウムジクロリドトリストリフェニルホスフィンが好ましい。ここで使用される金属試薬の量は、0.1当量~2当量が好

ましく、さらに0.5当量～1.1当量が好ましい。ここで用いられる酸化剤としては、一般にOppenauer酸化に用いられるケトンやアルデヒドを用いることができ、例えばアセトン、シクロヘキサノン、アセトフェノン、p-ベンゾキノン、ニトロ基などの置換基を有してもよいベンズアルデヒド、クロラールなどが好ましく、さらにシクロヘキサノンまたはベンズアルデヒドが好ましい。ここで使用される酸化剤の量は1当量～100当量が好ましく、さらに5当量～10当量が好ましい。反応溶媒としては、通常用いられる反応に不活性な溶媒を用いることができ、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタンなどが好ましく、トルエンが好ましい。反応溶媒に対する濃度は、0.01Mから2.0Mが好ましく、反応速度および反応収率、不斉点の異性化を考慮すると、0.05Mから0.1Mが好ましい。反応温度は、0℃～200℃が好ましく、さらに25℃～120℃が好ましい。

#### 【0026】

ここで、式(4)で表される化合物の単一の立体異性体を出発物質として用いることにより、対応する式(5)で表される化合物の単一の立体異性体を製造することができる。

#### 【0027】

なお、出発物質である式(4)によって表される化合物はW001/42186に記載された方法により合成することができる。式(4)で表される化合物の単一の立体異性体もW001/42186に記載された方法により得ることができる。

#### (方法B)

式(7)によって表される化合物は、式(6)で表される化合物を出発物質とし、前記【方法A】と同様にして合成することができる。なお、出発物質である式(6)によって表される化合物はW001/42186号公報に記載された方法により合成することができる。

#### 【0028】

#### 【実施例】

以下に実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。



## 【0029】

## 【実施例1】

[工程1] 10-(3, 17 $\beta$ -dihydroxyestra-1, 3, 5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid の光学分割

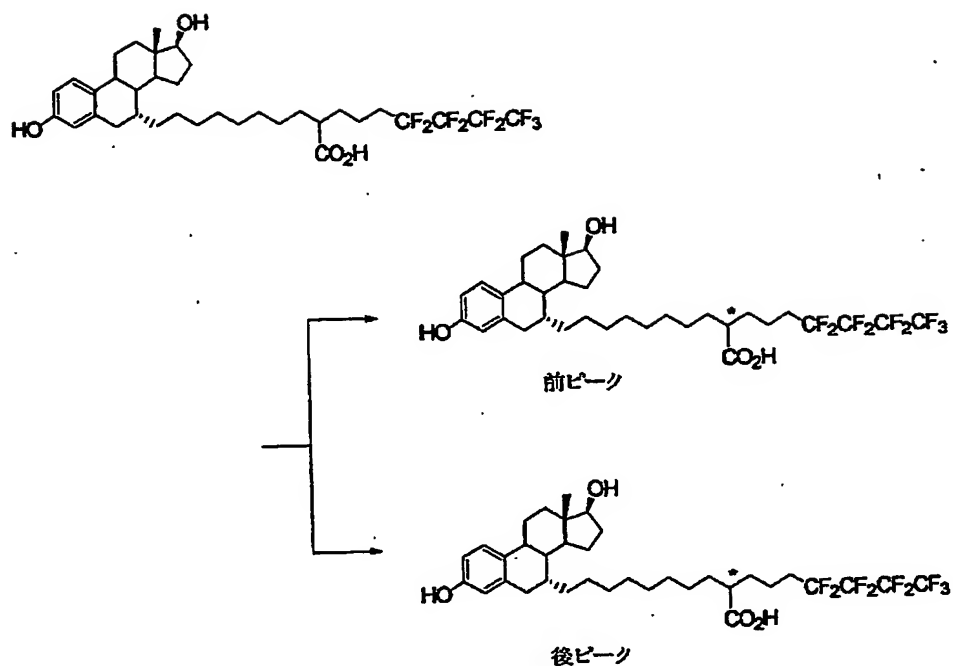
10-(3, 17 $\beta$ -dihydroxyestra-1, 3, 5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid は W001/42186 号公報記載の方法に従って製造した。

## 【0030】

キラルカラムとしてキラルパックADを用い、移動相としてヘキサン、イソプロパノール、酢酸の混合溶媒(ヘキサン:イソプロパノール:酢酸=90:10:0.1)を用いて10-(3, 17 $\beta$ -dihydroxyestra-1, 3, 5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid、138 gの分割を行い、第1成分(前ピーク) 58.3 g、および第2成分(後ピーク) 58.8 gを得た。

## 【0031】

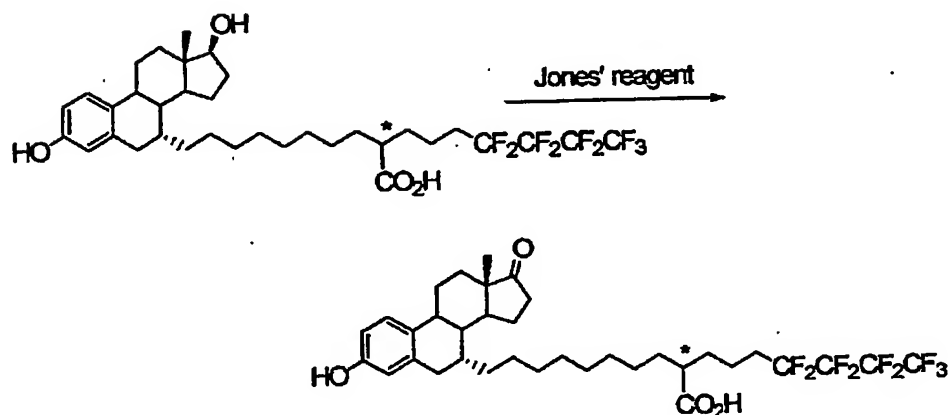
【化 16】



【工程 2】

【0032】

【化 17】



工程 1 で得られた第 2 成分 (2.71 g, 3.86 mmol) をアセトン (40 ml) に溶解させ、別途調製した Jones' 試薬を反応溶液が茶褐色を呈するまで、 $-10^{\circ}\text{C}$  にてゆっくりと滴下した。TLC にて反応終了を確認後、さらに 30 分攪拌し、反応液にイソプロピルアルコールを加えた。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム

にて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、10-（3-hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl）-2-（4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluorohexyl）decanoic acid（化合物1）（1.51 g, 56%）を得た。

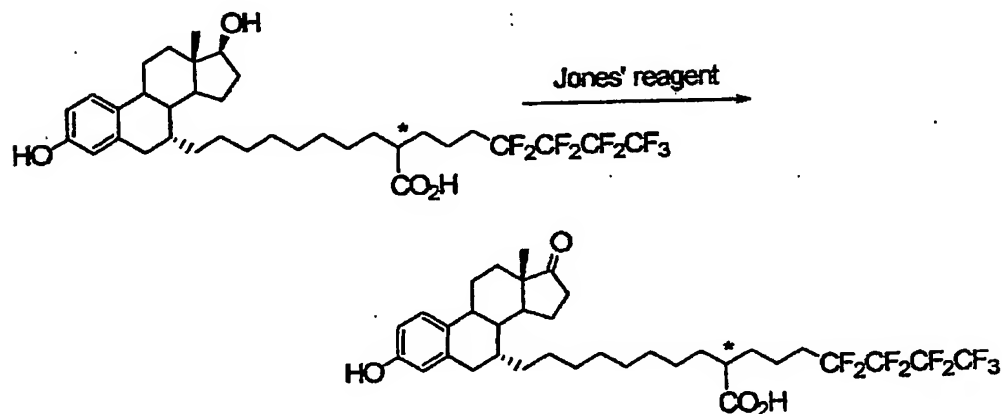
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (7.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H, C1-CH), 6.64 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H, C2-CH), 6.56 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H, C4-CH), 2.89 (dd,  $J=16.0$ , 3.4Hz, 1H), 2.73 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.23-1.80 (m, 8H), 1.80-1.00 (m, 25H), 0.91 (s, 3H).

【0033】

【実施例2】

【0034】

【化18】



実施例1の工程1で得られた第1成分（2.78 g, 3.96 mmol）をアセトン（40 ml）に溶解させ、別途調製したJones'試薬を反応溶液が茶褐色を呈するまで、 $-10^{\circ}\text{C}$ にてゆっくりと滴下した。TLCにて反応終了を確認後、さらに30分攪拌し、反応液にイソプロピルアルコールを加えた。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）にて精製し、10-（3-

hydroxy-17-oxo-estra-1, 3, 5 (10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid (化合物2) (1.55 g, 56%)を得た。

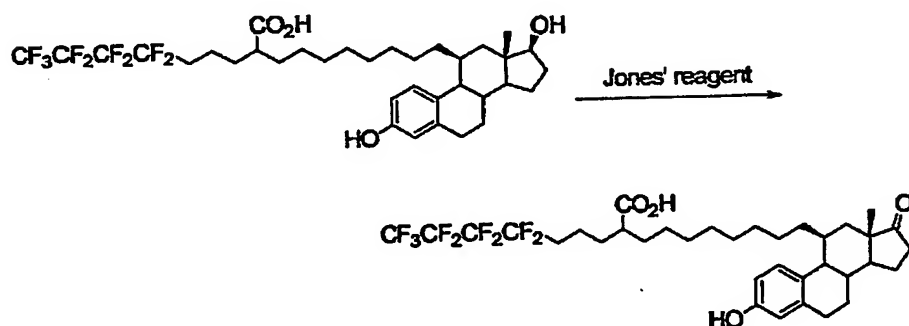
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (7.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H, C1-CH), 6.64 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H, C2-CH), 6.56 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H, C4-CH), 2.89 (dd,  $J=16.0$ , 3.4Hz, 1H), 2.73 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.23-1.80 (m, 8H), 1.80-1.00 (m, 25H), 0.91 (s, 3H).

【0035】

【実施例3】

【0036】

【化19】



10-(3, 17 $\beta$ -dihydroxyestra-1, 3, 5 (10)-trien-11 $\beta$ -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid (57 mg, 0.08 mmol) をアセトン (1.0 ml) に溶解させ、別途調製した Jones' 試薬を反応溶液が茶褐色を呈するまで、 $-10^\circ\text{C}$  にてゆっくりと滴下した。TLC にて反応終了を確認後、さらに 30 分攪拌し、反応液にイソプロピルアルコールを加えた。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 2) にて精製し、10-(3-hydroxy-17-oxo-estra-1, 3, 5 (10)-trien-11 $\beta$ -yl)-2-(4, 4, 5, 5, 6, 6

, 7, 7, 7-nonafluoroheptyl) decanoic acid (化合物3) (32 mg, 56%)を得た。

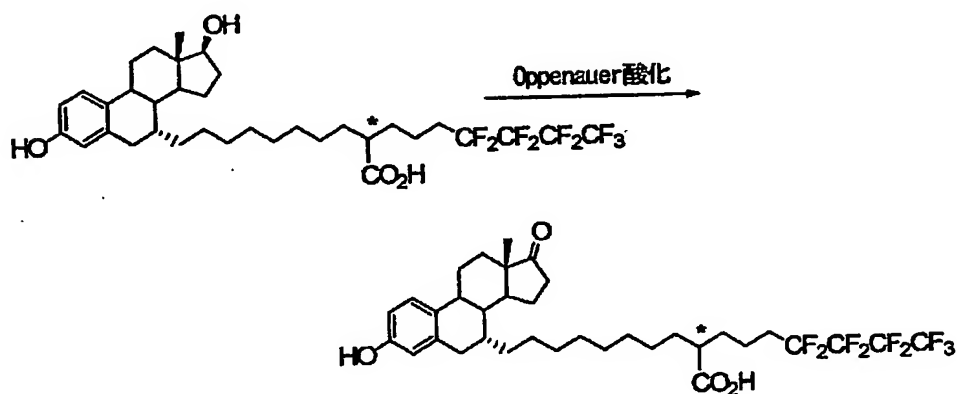
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (7.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H, C1-CH), 6.64 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H, C2-CH), 6.56 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H, C4-CH), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.61-2.30 (m, 5H), 2.20-1.92 (m, 8H), 1.80-1.00 (m, 24H), 1.03 (s, 3H).

【0037】

【実施例4】

【0038】

【化20】



実施例1の工程1の方法に従って得られた第2成分 (2.71 g, 3.86 mmol) およびシクロヘキサノン (3.78 g, 38.6 mmol) をトルエン (40 ml) に溶解し、アルミニウムトリtert-ブトキシド (1.05 g, 4.25 mmol) を室温にて加えた。窒素雰囲気下、反応混合物を100℃まで加熱し、2時間攪拌した後、反応液を室温まで冷却した。反応液に1N塩酸水溶液および酢酸エチルを加え激しく攪拌したのち、一昼夜放置した。有機層を抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下、有機溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：ヘキサン=1：2) にて精製し、10-(3-hydroxy-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-7-yl)-2-(4,4,5,5,6,6,7,7,7-nonafluoroheptyl) decanoic acid (1.51 g, 89%) を

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ( 7.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H, C1-CH), 6.64 (dd,  $J=2.4$ , 8.4Hz, 1H, C2-CH), 6.56 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H, C4-CH), 2.89 (dd,  $J=16.0$ , 3.4Hz, 1H), 2.73 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.23-1.80 (m, 8H), 1.80-1.00 (m, 25H), 0.91 (s, 3H).

#### [経口投与時のAUCの測定]

化合物の経口投与時のAUCは以下の試験により測定した。

#### 【0039】

##### 【試験例1】マウスを使用した試験

試験物質 (30mg/kg) の5%アラビアゴム懸濁液 (10ml/kg) を、ICRマウス (雌、8-10週齢) にマウス用胃ソングを用いて強制経口投与し、一定時間後 (15、30分、1、2、4、6、8、24、48時間) に腹部大静脈より全血を採取した (各時間  $n=3$ )。得られた血漿中の試験物質の濃度をHPLC (溶離液アセトニトリル/水) を用いて測定し、各時間の平均血漿中濃度を用いてモーメント解析によりAUCを求めた。試験化合物としては、実施例1において調製した化合物1、および実施例2において調製した化合物2を用いた。対照化合物としては、実施例1の工程1において調製した第1成分 (対照化合物2) と第2成分 (対照化合物1) を用いた。

#### 【0040】

#### 【表1】

表1

| 試験物質   | $\text{AUC}_\infty (\mu\text{g} \cdot \text{h/ml})$ |
|--------|---|
| 化合物1   | 468.35  |
| 対照化合物1 | 273.64  |
| 化合物2   | 722.55  |
| 対照化合物2 | 469.73  |

本発明の化合物は、経口投与時のAUCが高く、経口投与においても強い薬理効果を示すことが期待される。

#### 【0041】

## 【試験例2】サルを使用した試験

試験物質 (3 mg/kg) のPEG/水/エタノール溶液 [8/4/3 (v/v)] (3 ml/kg) を、カニクイサル (雌、3-5才、2.5~4 kg) に鼻腔から胃まで挿入したカテーテルを通して経口投与した後、48時間にわたり経時的 (15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48時間) に血液約 1 mL を採取した。得られた血漿中の試験物質の濃度をLC/MS/MS (ESI, 溶離液アセトニトリル/水) を用いて測定し、モーメント解析によりAUCを求めた。試験化合物としては、実施例1の工程2において調製した化合物を用いた。対照化合物としては、実施例1の工程1において調製した第2成分を用いた。

【0042】

【表2】

表2

| 試験物質   | AUC <sub>∞</sub> (μg·h/ml) |
|--------|----------------------------|
| 化合物1   | 2.42                       |
| 対照化合物1 | 0.42                       |

本発明の化合物は、霊長類であるサルにおいても経口投与時のAUCが高く、ヒトを含む霊長類に経口投与した場合も強い薬理効果を示すことが期待される。なお本発明において、霊長類とは、ヒトを含むサル目を意味する。

【0043】

## 【試験例3】 アンチエストロゲン活性 (経口投与)

アンチエストロゲン活性の測定は、卵巢除去手術を受けて2週間経過したマウス (ICR, 体重30±2 g) に17β-エストラジオールベンゾアート (Sigma) をマウス当り0.1 μgずつ3日間皮下注射し、子宮重量の増加を試験化合物が抑制する程度を測定することにより行なった。この試験で試験化合物及び対照化合物を5%アラビアゴム溶液に懸濁させ、3日間毎日1回10 mg/kgずつ経口投与した。最終投与24時間後に試験動物を屠殺し、子宮を摘出

し、重量を測定した。測定結果は次の表3に記載した。

【0044】

【表3】

表3.

| 化合物  | 抑制率 (%) |
|------|---------|
| 化合物1 | 96      |
| 化合物3 | 99      |

【0045】

【発明の効果】

本発明の化合物は、アンチエストロゲン活性等の優れた薬理活性を有し、医薬として有用である。また、経口投与においてもアンチエストロゲン活性等の優れた薬理効果を示し、医薬として有用である。さらに、経口投与時のAUCが高く、経口投与用の医薬として有用である。また本発明の化合物は、霊長類に投与した場合特に高いAUCを示すので、ヒトを含む霊長類用の医薬として特に好ましく用いることができる。



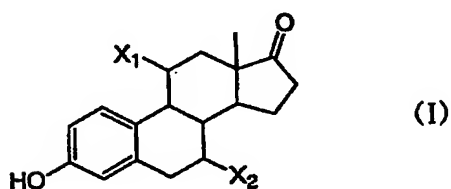
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経口投与時に高いバイオアベイラビリティを示すエストロン誘導体を提供すること。

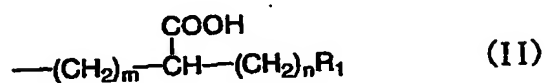
【解決手段】 式 (I)

【化 1】



(式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は、独立して水素原子または式 (II)

【化 2】



で表される基を表す。R<sub>1</sub>は炭素数1～7の直鎖もしくは分枝鎖状のハロゲンアルキル基を表す。mは2～14の整数を示し、nは2～7の整数を示す。ただし、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>は同時に水素原子であることはない。)で表される化合物、その立体異性体、若しくはこれらの水和物、またはこれらの塩、若しくはこれらのエステルを用いる。上記化合物は、経口投与におけるアンチエストロゲン活性等の優れた薬理活性を有し、医薬として有用である。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003311]

1. 変更年月日

1990年 9月 5日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都北区浮間5丁目5番1号

氏 名

中外製薬株式会社